Revisión narrativa
Med Int Méx. 2021; 37 (4): 572-579.

https://doi.org/10.24245/mim.v37i4.3463

Comportamiento de la actividad autonómica y su relación con la obesidad

Autonomous activity behavior and its relationship with obesity.

Alexis Espinoza-Salinas,[1,2,4] José González-Jurado,[2] Arnaldo Burdiles-Álvarez,[3,4] Giovanny Arenas-Sánchez,[1,4] Edson Zafra-Santos[5]

Resumen

La obesidad es un problema creciente en todo el mundo, se asocia con múltiples comorbilidades y creciente mortalidad. Si bien los esfuerzos en comprender los mecanismos fisiológicos relacionados con este trastorno han ayudado a entender mejor su prevalencia y consecuencias, los mecanismos fisiopatológicos vinculados con los trastornos metabólicos aún no son del todo claros. En este contexto, la hiperactivación del sistema nervioso simpático desempeña un papel importante en la obesidad, que podría estar vinculado con la aparición posterior de la diabetes tipo 2 y la enfermedad cardiovascular. De hecho, las estrategias de tratamiento comúnmente recomendadas para pacientes con obesidad, como la dieta y el ejercicio para inducir la pérdida de peso, se asocian secundariamente con una inhibición simpática. Por tanto, cobra especial relevancia describir los mecanismos que vinculan la obesidad, sus estados comórbidos y la activación del sistema nervioso simpático. Investigadores han propuestos diversas teorías para vincular estos fenómenos, parcialmente conocidos hasta ahora.

PALABRAS CLAVE: Obesidad; diabetes mellitus; desbalance autonómico; inflamación; leptina.

Abstract

Obesity is a growing problem all around the world associated to multiple comorbidities and rising mortality. While efforts to comprehend physiological mechanisms involved in this disease have helped to better understand its prevalence and sequels, exact compromised mechanisms involved in metabolic changes are not fully understood. In this context, sympathetic nervous system hyperactivation counts on an important role on obesity, which could be related to the sequential development of type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease. In fact, commonly recommended strategies for obesity intervention, as diet and exercise aiming to weight loss, secondary associates to sympathetic inhibition. Thus, takes special relevance describe the exact mechanisms which link obesity and sympathetic nervous system activation. Researchers have proposed several theories to link these phenomena, until now, partially known.

KEYWORDS: Obesity; Diabetes mellitus; Autonomic nervous system diseases; Inflammation; Leptin.

[1] Laboratorio de Fisiología del Ejercicio, Escuela de Kinesiología, Universidad Santo Tomás, Santiago, Chile.
[2] Facultad de Ciencias del Deporte, Universidad Pablo de Olavide, Sevilla, España.
[3] Centro de Medicina del Deporte, Clínica las Condes, Santiago, Chile.
[4] Centro de Ejercicio Adaptado, YMCA, Chile.
[5] Universidad de Santiago, Chile.

Recibido: 22 de agosto 2019

Aceptado: 21 de octubre 2019

Correspondencia
Alexis Espinoza Salinas
alexisespinozasa@santotomas.cl

Este artículo debe citarse como: Espinoza-Salinas A, González-Jurado J, Burdiles-Álvarez A, Arenas-Sánchez G, Zafra-Santos E. Comportamiento de la actividad autonómica y su relación con la obesidad. Med Int Méx. 2021; 37 (4): 572-579.

ANTECEDENTES

La obesidad se caracteriza por ser un trastorno metabólico de origen multifactorial con aumento en la incidencia en países industrializados y en vías de desarrollo, que ha llevado al incremento de comorbilidades asociadas, principalmente enfermedades cardiovasculares y diabetes tipo 2.[1]

En esta línea, la obesidad se ha considerado el nexo causal de los diferentes trastornos metabólicos que estarían asociados con la hiperactivación crónica del sistema nervioso simpático. En sujetos obesos se han registrado estados de hiperexcitación simpática relacionados con aumento en la excreción urinaria de noradrenalina, mayor actividad nerviosa simpática muscular y mayor concentración plasmática de noradrenalina. Una alteración heterogénea de la actividad simpática podría contribuir a una termogénesis deficiente, un balance energético positivo y, finalmente, al aumento de peso. De esta manera, una respuesta simpática exacerbada en reposo podría predisponer a un individuo a la insulinorresistencia, hipertensión, enfermedad renal crónica y anomalías cardiacas, como la disfunción diastólica y la hipertrofia ventricular izquierda.[2]

Por otra parte, un balance energético positivo se relaciona con remodelado estructural y funcional del tejido adiposo, que desencadenaría una reacción inflamatoria por un fenómeno inflamatorio agudo reincidente y no resuelto con premura, activando un estado inflamatorio crónico leve conocido en la actualidad como lipoinflamación, causante de la disfunción del metabolismo de la glucosa y la consecuente hiperinsulinemia. Además, la obesidad se vincula con mayor liberación de adipocitocinas, entre las que se encuentran la leptina, factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α), resistina y adiponectina.[3] Se establece, por ende, una estrecha asociación entre la insulinorresistencia y la obesidad, relacionadas con un estado de hiperinsulinemia, que generaría una alteración en el balance autonómico del corazón,[4,5] disminuyendo la sensibilidad del nódulo sinusal a las influencias del sistema nervioso autónomo (SNA).[6] Asimismo, la obesidad se ha asociado con alteraciones en la función del SNA debido a una alteración en la descarga simpática muscular, renal, hepática, cardiaca y del tejido adiposo.[7,8] Esta última se ha relacionado con mayor descarga simpática en condiciones de reposo,[9] además de tener una menor actividad vagal vinculada con disminución de la sensibilidad barorrefleja.[10]

Uno de los métodos que evalúan la actividad autonómica es la variabilidad del ritmo cardiaco (VRC), definida como la variación de los intervalos RR consecutivos de los complejos QRS del electrocardiograma, proporcionando información de la modulación simpático-vagal cardiaca.[11] Para el análisis de la variabilidad del ritmo cardiaco se utilizan métodos no lineales, temporales y espectrales. Estos últimos permiten analizar la frecuencia de las bandas ULF (ultra baja frecuencia), VLF (muy baja frecuencia), LF (baja frecuencia), HF (alta frecuencia) y VHF (muy alta frecuencia). Al considerar los valores de LF y HF puede establecerse el cociente LF/HF para determinar el equilibrio autonómico en reposo.[12]

Los mecanismos que vinculan la obesidad y la activación del sistema nervioso simpático siguen siendo inespecíficos. Los investigadores han propuesto diversas teorías para vincular tal fenómeno, no obstante, la evidencia científica no es categórica en describir esos mecanismos.[13]

MÉTODO

Se realizó una revisión narrativa de la bibliografía a través de una búsqueda electrónica en las bases de datos MEDLINE a través de Pubmed (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed), Cochrane

Library (www.cochranelibrary.com), SciELO (www.scielo.org), LILACS (lilacs.bvsalud.org) y ScienceDirect (www.sciencedirect.com/).

La estrategia de búsqueda se construyó utilizando los términos Medical Subject Heading Terms (MeSH): "Autonomic disease", "Obesity", "Leptin", "Insulin" y "Cytokines" en forma individual o en conjunto con los operadores booleanos "AND" "OR" con la finalidad de obtener resultados concretos y dirigidos a nuestro objetivo.

La búsqueda electrónica se realizó hasta el 10 de enero de 2019 y se limitó a artículos publicados en idioma inglés y español. Los artículos encontrados por la búsqueda preliminar se analizaron mediante lectura crítica a los resúmenes, texto completo o ambos, donde fueron evaluados e incluidos según los siguientes criterios: artículos originales o revisiones, realizados en humanos de uno y otro sexo. Se excluyeron los artículos que correspondían a editoriales y realizados en otros animales. En caso de discrepancias, éstas se resolvieron mediante discusión y consenso de los autores en función de la relevancia y relación de los artículos con el objetivo de estudio de esta revisión.

RESULTADOS

Mecanismos de activación simpática

Hiperinsulinemia

El aumento de las concentraciones de insulina es una consecuencia indirecta de la obesidad, producido por los fenómenos de inflamación sistémica e insulinorresistencia, que requiere la progresiva sobreproducción de insulina para mantener el control glucémico dentro de parámetros funcionales.[14] Hace tres décadas se estableció la relación entre la enfermedad metabólica y la alteración de la descarga autonómica, sugiriendo desde el inicio que estas alteraciones estaban relacionadas con el aumento de las concentraciones de insulina, pero sin poder demostrar una asociación causal.[15]

El estudio de la función autonómica en pacientes con insulinorresistencia, con o sin criterios diagnósticos de síndrome metabólico, ha mostrado una alteración característica compuesta por: *i)* hipotonía vagal, que se evidencia como la disminución de componentes temporales de alta frecuencia de la VRC;[16,17,18] *ii)* desensibilización de los mecanorreceptores de los cuerpos carotídeos, posiblemente por alteración del intercambio de Na+/K+, con disminución de la sensibilidad barorrefleja;[19] *iii)* aumento de la descarga simpática, expresado como aumento de la frecuencia cardiaca de reposo y por relación de los componentes temporales de alta y baja frecuencia de la VRC que expresan esta mayor descarga simpática,[20,21] y *iv)* abolición de la respuesta simpático-inhibitoria del territorio esplácnico y renal, fisiológica en el estado posprandial, que resulta en una respuesta paradójica en las personas obesas con insulinorresistencia.[22] Los efectos centrales estarían producidos a través de la ruta que hiperpolariza las neuronas del núcleo dorsal motor del vago y del núcleo del tracto solitario, parcialmente asociada con la hiperinsulinemia, tanto como con fenómenos proinflamatorios y alteración de otros péptidos neurorreguladores como la hormona liberadora de tirotropina (TRH).[17,18] En tanto que los efectos periféricos estarían relacionados con efectos en corrientes iónicas específicas en los mecanorreceptores de los cuerpos carotídeos, como con una desensibilización de una vía vagal aferente, estimulada por colecistocinina y leptina gástrica.[22]

A pesar de lo descrito, parece ser que la principal asociación entre la hiperinsulinemia y la alteración autonómica corresponde a una relación directa, es decir, la hiperactividad simpática desencadenada por otros mecanismos produce progresión

https://doi.org/10.24245/mim.v37i4.3463

de la insulinorresistencia y, en consecuencia, una mayor necesidad de secreción insulínica con hiperinsulinemia progresiva. La razón de lo anterior está planteada desde la disminución de la perfusión de los tejidos insulinosensibles, particularmente del músculo estriado, como consecuencia de la hiperadrenergia simpática y la mayor liberación de renina con aumento difuso de la resistencia vascular, que limita la captación de glucosa en el tejido muscular.[23]

Factores proinflamatorios

Las citocinas implicadas en la modulación de las respuestas fisiológicas a cargo del tejido adiposo se denominan adipocitocinas.[24] Entre las adipocitocinas más importantes destacan: leptina, factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α), inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1), resistina, visfatina y la adiponectina. Además de otras que se producen en el tejido adiposo: interleucina 1 (IL-1), interleucina 6 (IL-6) y proteína quimioatrayente de monocito 1 (MCP-1).[25]

En condiciones de obesidad, el excedente energético se acumula inicialmente en el tejido adiposo subcutáneo, generando un crecimiento del mismo mediante mecanismo de hiperplasia; sin embargo, cuando el tejido subcutáneo es incapaz de almacenar el exceso de adiposidad, comienzan a aumentar los depósitos de grasa visceral, estableciendo aumento de la masa grasa mediante mecanismo de hipertrofia, lo anterior induce el incremento de los mediadores inflamatorios a partir del tejido graso, cuya consecuencia es la instauración de un remodelado en estructura y función, promoviendo un proceso inflamatorio. Asimismo, el equilibrio energético positivo genera un cambio en el estado de los macrófagos, reclutando y activando a macrófagos antiinflamatorios a un estado proinflamatorio.[3,25,26] Como resultado de lo anterior, el infiltrado de macrófagos proinflamatorios, responsable de la secreción de citocinas proinflamatorias, podría representar más del 50% de TNF-α desde el tejido adiposo, que juega un papel fundamental en la insulinorresistencia, afectando la sensibilidad de la insulina en los adipocitos a través de inhibidores en la vía de señalización de esta hormona y también se relaciona con la resistencia insulínica periférica, debido a una disminución funcional y estructural de las proteínas sustrato de insulina (IRS),[27,28] estableciendo un estado de hiperinsulinemia. Se ha tratado de explicar que las señales periféricas transmitidas por la insulina alcanzan el hipotálamo y se relacionan con la activación de la ruta de la proopiomelanocortina (POMC), que a su vez activa los receptores de melanocortina (MC4). La activación del receptor MC4 modula la activación simpática periférica, presumiblemente por los procesos de señalización directos e indirectos. Sin embargo, la evidencia actual sugiere que la activación de la descarga autonómica desde el tronco del encéfalo es dependiente de una ruta metabólica asociada con la IRS-2 y PI3K,[29] que produce hiperpolarización por un mecanismo ATP-K dependiente desde el núcleo del tracto solitario. Se considera entonces que el aumento de TNF-α circulante produce una falla en la señalización intracelular de las neuronas eferentes simpáticas y parasimpáticas del tronco encefálico, aumentando la descarga simpática cardiaca y renal, sin mejorar la termogénesis.[18]

Hiperleptinemia

Es bien conocida la función de la leptina como un importante agente hormonal producido por el tejido adiposo y cuyo efecto se asocia con la pérdida de peso, a través de dos vías que incluyen disminución de la ingesta alimentaria con efecto sacietógeno y, por otro lado, un incremento del gasto energético, ambas por regulación a nivel hipotalámico. Además de esto, existe consenso respecto al papel regulador de la leptina en la sensibilidad a la insulina y el consumo periférico de glucosa.

En personas con incremento de la masa grasa se observan concentraciones aumentadas de leptina sin mayor efecto sacietógeno ni termogénico, por lo que se ha planteado como mecanismo originario de la obesidad la resistencia a los efectos de esta hormona de manera similar a lo que sucede con la insulinorresistencia. Si bien este fenómeno de resistencia a la leptina produce menor actividad termogénica por menor descarga simpática sobre el tejido adiposo, la descarga sobre los terminales vasculares y particularmente sobre el parénquima renal no está disminuida, constituyéndose en un factor predisponente de hipertensión arterial y complicaciones vasculares asociadas a largo plazo en esta población. En esta línea, la evidencia sostiene que las concentraciones de leptina se relacionan inversamente con la actividad parasimpática en niños, y en niñas se relaciona directamente con mayores valores de potencia espectral en determinaciones de VRC, con mayores LF y relación LF/HF, sugerentes de predominio simpático.[30] El papel de la leptina en la aparición de la hipertensión se fundamenta en experimentos con ratas donde al bloquear los receptores de leptina se restauró la función de la presión arterial y la función endotelial asociada con una activación de la proteína tirosina fosfatasa 1b. La hipersensibilidad a la leptina y la obesidad incrementan las concentraciones plasmáticas de aldosterona y la expresión suprarrenal de CYP11B2, lo que se confirma por antagonismo crónico del receptor de leptina, que reduciría las concentraciones de aldosterona, reduciendo la presión arterial y mejorando la función endotelial en ratones hembras hiperleptinémicas sensibilizadas con leptina y obesas.[31] Trabajos realizados en modelos de experimentación en ratas demostraron que la leptina incrementa la actividad del núcleo arcuato y paraventricular, resultando en un efecto estimulador hepático por el sistema nervioso simpático, a través de la estimulación de una vía que afecta la fosfatidilinositol 3 kinasa (PI3K) pero no directamente a la proteína cinasa dependiente de AMP (AMPK), lo que supone una especificidad de la acción estimulante simpática en este sistema de señalización, en tanto que la actividad hepática regulada por descarga parasimpática sí se asoció con activación de la ruta combinada PI3K-AMPK con la estimulación del núcleo arcuato.[32] Probablemente los efectos de la leptina a nivel del núcleo arcuato, cuando se excitan neuronas de tipo estimulante, inducen secreción POMC, y cuando se excitan neuronas de tipo inhibitorio se estimula la secreción del péptido relacionado con el agouti (AgRP), siendo estos péptidos los neurotransmisores implicados en la señalización de las vías hipotálamo-reticulares que controlan la actividad autonómica regulada por la leptina.[33] Asimismo, la leptina muestra efecto estimulante de la actividad del sistema nervioso simpático proveniente del núcleo paraventricular cuando se inhibe la secreción de neuropéptido Y.[34]

Adiposidad

El incremento del tejido adiposo se vincula con mayor activación simpática, la grasa abdominal es un determinante de la descarga en condiciones de reposo.[35] Por otra parte, los productos de la grasa visceral, como los ácidos grasos no esterificados (AGNE) y la leptina, podrían contribuir a la activación simpática y a la aparición de insulinorresistencia en personas con obesidad abdominal, en este sentido los antígenos derivados de la grasa perivascular que rodea la aorta podrían promover la infiltración de leucocitos en la aorta, el riñón y el SNC, y conducir a la activación simpática y a la hipertensión.[36,37] Maison y su grupo[38] demostraron la asociación entre la concentración plasmática de AGNE y la presión arterial observando que los incrementos de los AGNE generan aumento de la sensibilidad presora mediada por receptores adrenérgicos α1, lo que se traduce en incrementos de la presión arterial y de la actividad simpática muscular.[38,39] Grekin y su grupo[40] observaron en 2005 que el

https://doi.org/10.24245/mim.v37i4.3463

derrame de noradrenalina en todo el cuerpo y renal tendía a reducirse durante la infusión de ácido graso, a pesar de una aumento sustancial de AGNEs circulantes.

Eje hipotalámico-pituitario-adrenal

Las alteraciones metabólicas, como la hiperinsulinemia, insulinorresistencia, intolerancia a la glucosa, hiperlipidemia y aumento de la masa grasa visceral, pueden ser activadas en respuesta a la alta concentración de glucocorticoides, en el contexto del estrés crónico. La activación del eje hipotalámico-pituitario-adrenal causado por una situación de estrés podría conducir al aumento de peso en mujeres premenopáusicas, como lo indica Vicennati y su grupo.[41] Otro estudio de Shi y su grupo (2015)[34] señala que hombres con mayores niveles de estrés tienen más probabilidad de tener insulinorresistencia que los sujetos con puntajes más bajos.

En el estudio de Whitehall II, el estrés relacionado con el trabajo estaba asociado con el riesgo de obesidad general y central, con aumento de casi dos veces del riesgo de diabetes mellitus 2 en mujeres de mediana edad (35-55 años).[42,43] Se observaron concentraciones crecientes de 24 horas de cortisol urinario y normetanefrina en individuos con síndrome metabólico, con un comportamiento de factores que representan aproximadamente el 40% del vínculo entre la activación simpática y el síndrome metabólico.

CONCLUSIONES

Los trastornos comúnmente vinculados con la obesidad, como enfermedades cardiovasculares, la insulinorresistencia y la diabetes mellitus 2, están relacionados con alteraciones del sistema nervioso simpático. De acuerdo con lo descrito, la activación nerviosa simpática promueve eventos fisiopatológicos que subyacen a la obesidad y sus efectos metabólicos, el ejemplo más palpable es la aparición de insulinorresistencia como consecuencia de un aumento agudo del impulso simpático, destacando la relación recíproca de la insulinorresistencia-hiperactividad del sistema nervioso simpático. Aunque la naturaleza de la asociación entre la activación simpática y los resultados metabólicos de la obesidad aún no se ha determinado, algunas pruebas sugieren el papel de la leptina y el fenómeno inflamatorio asociados con la sobreexpresión del sistema nervioso simpático en la génesis de la obesidad.

Existe aún limitada bibliografía que permite comprender los mecanismos que vinculan la obesidad y la activación del sistema nervioso simpático, los cuales siguen siendo inespecíficos. Se necesitan más trabajos para justificar el papel del sistema nervioso simpático como objetivo terapéutico eficaz.

REFERENCIAS

1. Hall M, do Carmo JM, da Silva AA, Juncos LA, et al. Obesity, hypertension, and chronic kidney disease. Int J Nephrol Renovasc Dis 2014; 18 (7): 75-88. doi. 10.2147/IJNRD.S39739.
2. Mancia G, Bousquet P, Elghozi JL, Esler M, et al. The sympatic nervous system and the metabolic syndrome. J Hytertens 2007; 25: 909-20. doi. 10.1097/HJH.0b013e328048d00.
3. Olatz I, de Luis D, Sajoux I, Domingo JC, et al. Inflamación y obesidad (lipoinflamación). Nutr Hosp 2015: 2352-2358. doi. 10.3305/nh.2015.31.6.8829.
4. Windham B, Fumagalli S, Ble A, Sollers J, et al. The relationship between heart rate variability and adiposity differs for central and overall adiposity. J Obes 2012; 2012: 149516. doi. 10.1155/2012/149516.
5. Straznicky N, Grima M, Sari C, Eikelis N, et al. A randomized controlled trial of the effects of pioglitazone treatment on sympathetic nervous system activity and cardiovascular function in obese subjects with metabolic syndrome. J Clin Endocrinol Metabol 2014; 99 (9): E1701-7. doi. 10.1210/jc.2014-1976.
6. Kuller L, Eichner J, Orchard T, Grandits G, et al. The relation between serum albumin levels and risk of coronary heart disease in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Am J Epidemiol 1991; 134: 1266-77. doi. 10.1093/oxfordjournals.aje.a116030.
7. Sekine M, Izumi I, Yamagami T, Kagamimori S. Obesity and cardiac autonomic nerve activity in healthy children:

Results of the Toyama Birth Cohort Study. Environ Health Prev Med 2001; 6: 149-153. doi. 10.1007/BF02897962.

8. Marques L, Pastre C, Freitas I, Fernandes M. Índices geométricos de variabilidad de la frecuencia cardiaca en niños obesos y eutróficos. Arquivos Brasileiros de Cardiología 2010; 95: 35-40.
9. Álvarez G, Stacy D, Beske T, Ballar D, et al. Sympathetic neural activation in visceral obesity. Circulation 2002; 106: 2533-2536. doi. 10.1161/01.cir.0000041244.79165.25.
10. Breno-Quintella F, do Prado W, dos Santos-Tenório TR. Heart rate variability and its relationship with central and general obesity in obese. Einstein 2013; 113: 285-90. doi. 10.1590/s1679-45082013000300005.
11. Singh N, Moneghetti KJ, Christle JW, Hadley D, et al. Heart rate variability: an old metric with new meaning in the era of using health technologies for health and exercise training guidance. Part One: Physiology and Methods. Arrhythm Electrophysiol Rev 2018; 193-198. doi. 10.15420/aer.2018.27.2.
12. Task force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Circulation 1996; 935: 1043-65.
13. Schlaich M, Straznicky N, Lambert E, Lambert G, et al. Metabolic syndrome: a sympathetic disease? Lancet Diabetes Endocrinol 2015; 48-157. doi. 10.1016/S2213-8587(14)70033-6.
14. Kim JA, Montagnani M, Koh KK, Quon MJ. Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: molecular and pathophysiological mechanisms. Circulation. 2006 Apr 18; 113 (15): 1888-904. doi. 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.563213.
15. Muscelli E, Emdin M, Natali A, Pratali L, et al. Autonomic and hemodynamic responses to insulin in lean and obese humans. J Clin Endocrinol Metab 1998; 2084-90. doi. 10.1210/jcem.83.6.4878.
16. Leosco D, Parisi V, Femminella GD, Formisano R, et al. Effects of exercise training on cardiovascular adrenergic system. Front Physiol 2013; 4: 348. doi. 10.3389/fphys.2013.00348.
17. Zhao K, Ao Y, Harper RM, Go VL, et al. Food-intake dysregulation in type 2 diabetic Goto-Kakizaki rats: hypothesized role of dysfunctional brainstem thyrotropin-releasing hormone and impaired vagal output. Neuroscience 2013; 247: 43-54. doi. 10.1016/j.neuroscience.2013.05.017.
18. Williams KW, Smith BN. Rapid inhibition of neural excitability in the nucleus tractus solitarii by leptin: implications for ingestive behaviour. J Physiol 2006; 395-412. doi. 10.1113/jphysiol.2006.106336.
19. Emdin M, Gastaldelli A, Muscelli E, Macerata A, et al. Hyperinsulinemia and autonomic nervous system dysfunction in obesity: Effects of weight loss. Circulation 2001; 103: 513-9. doi. 10.1161/01.cir.103.4.513.
20. Stuckey MI, Kiviniemi A, Gill DP, Shoemaker JK, et al. Associations between heart rate variability, metabolic syndrome risk factors, and insulin resistance. Appl Physiol Nutr Metab 2015; 407: 734-40. doi. 10.1139/apnm-2014-0528.
21. Svensson MK, Lindmark S, Wiklund U, Rask P, et al. Alterations in heart rate variability during everyday life are linked to insulin resistance. A role of dominating sympathetic over parasympathetic nerve activity? Cardiovasc Diabetol 2016; 15: 91. doi. 10.1186/s12933-016-0411-8.
22. Lambert EA, Teede H, Sari CI, Jona E, et al. Sympathetic activation and endothelial dysfunction in polycystic ovary syndrome are not explained by either obesity or insulin resistance. Clin Endocrinol (Oxf) 2015; 83 (6): 812-9. doi. 10.1111/cen.12803.
23. Saito I, Maruyama K, Eguchi E, Kato T, et al. Low heart rate variability and sympathetic dominance modifies the association between insulin resistance and metabolic syndrome-The Toon Health Study. Circulation 2017; 1447-1453. doi. 10.1253/circj.CJ-17-0192.
24. Kalil GZ, Haynes WG. Sympathetic nervous system in obesity-related hypertension: Mechanisms and clinical implications. Hypertens Res 2012; 35, 416. doi. 10.1038/hr.2011.173.
25. Suárez-Carmona W, Sánchez-Oliver AJ, González-Jurado JA. Fisiopatología de la obesidad: Perspectiva actual. Rev Chil Nutr 2017; 226-233. http://dx.doi.org/10.4067/s0717-75182017000300226.
26. Russo L, Lumeng CN. Properties and functions of adipose tissue macrophages in obesity. Immunology 2018; 155: 407-417. doi. 10.1111/imm.13002.
27. Heilbronn LK, Campbell LV. Adipose tissue macrophages, low grade inflammation and insulin resistance in human obesity. Curr Pharm Des 2008; 1225-1230. doi. 10.2174/138161208784246153.
28. Wu H, Ballantyne CM. Skeletal muscle inflammation and insulin resistance in obesity. J Clin Invest 2017; 127: 43-54. doi. 10.1172/JCI88880.
29. Hall JE, Jones DW, Kuo JJ, da Silva A, et al. Impact of the obesity epidemic on hypertension and renal disease. Curr Hypertens Rep 2003; 5: 386-92. doi. 10.1007/s11906-003-0084-z.
30. Van De Wielle R, Michels N. Longitudinal associations of leptin and adiponectin with heart rate variability in children. Front Physiol 2017; 8: 498. doi. 10.3389/fphys.2017.00498.
31. Huby AC, Otvos L, de Chantemèle B. Leptin induces hypertension and endothelial dysfunction via aldosterone-dependent mechanisms in obese female mice. Hypertension 2016; 675: 1020-1028. doi. 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06642.
32. Tanida M, Yamamoto N, Morgan DA, Kurata Y, et al. Leptin receptor signaling in the hypothalamus regulates hepatic autonomic nerve activity via phosphatidylinositol l3-kinase and AMP-activated protein linase. J Neurosci 2015; 352: 474-484. doi. 10.1523/JNEUROSCI.1828-14.2015.

https://doi.org/10.24245/mim.v37i4.3463

33. Bell B, Kamal R. Leptin as a mediator of obesity-induced hypertension. Curr Obes Rep 2016; 54: 397-404. doi. 10.1007/s13679-016-0231-x.
34. Shi Z, Li B, Brooks VL. Role of the paraventricular nucleus of the hypothalamus in the sympathoexcitatory effects of leptin. Hypertension 2015; 1034-1041. doi. 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06017.
35. Alvarez GE, Beske SD, Ballard TP, Davy KP. Sympathetic neural activation in visceral obesity. Circulation 2002; 106: 2533-36. doi. 10.1161/01.cir.0000041244.79165.25.
36. Zubcevic J, Waki H, Raizada MK, Paton JF. Autonomic-immune-vascular interaction: an emerging concept for neurogenic hypertension. Hypertension 2011; 57: 1026-33.18. doi. 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.169748.
37. Harrison DG, Guzik TJ, Lob HE. Inflammation, immunity, and hypertension. Hypertension 2011; 57: 132-40. doi. 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.163576.
38. Maison P, Byrne CD, Hales CN, Wareham NJ. Hypertension and its treatment influence changes in fasting non-esterified fatty acid concentrations: a link between the sympathetic nervous system and the metabolic syndrome? Metabolism 2000; 49: 81-87. doi. 10.1016/s0026-0495(00)90788-1.
39. Florian JP, Pawelczyk JA. Non-esterified fatty acids increase arterial pressure via central sympathetic activation in humans. Clin Sci Lond 2010; 118: 61-69. doi. 10.1042/CS20090063.
40. Grekin RJ, Ngarmukos CO, Williams DM, Supiano MA. Renal norepinephrine spillover during infusion of nonesterified fatty acids. Am J Hypertens 2005; 18: 422-26. doi. 10.1016/j.amjhyper.2004.10.013.
41. Vicennati V, Pasqui F, Cavazza C, Pagoto U, et al. Stress-related development of obesity and cortisol in women. Obesity Silver Spring 2009; 179: 1678-83. doi. 10.1038/oby.2009.76.
42. Brunner EJ, Chandola T, Marmot MG. Prospective effect of job strain on general and central obesity in the Whitehall II Study. Am J Epidemiol 2007; 165: 828-37. doi. 10.1093/aje/kwk058.
43. Heraclides A, Chandola T, Witte DR, Brunner EJ. Psychosocial stress at work doubles the risk of type 2 diabetes in middle-aged women: evidence from the Whitehall II study. Diabetes Care 2009; 32: 2230-35. doi. 10.2337/dc09-0132.

AVISO PARA LOS AUTORES

Medicina Interna de México tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: **www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login** podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.